Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Gießen
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Voit.

1928

Casuistischer Beitrag zur Frage des renalen Diabetes.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen medizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Otto Appel
aus Zweibrücken.

Gießen 1928

Genehmigt durch den Prüfungsausschuß am 27. November 1928

Berichterstatter: Geheimrat Professor Dr. Voit.

„ Professor Dr. Woenckhaus.

Casuistischer Beitrag zur Frage des renalen Diabetes.

Die Pathogenese des Diabetes mellitus hatte schon von jeher die medizinische Wissenschaft lebhaft beschäftigt. Als **Minkowski** durch die Exstirpation des Pankreas beim Hunde experimentell einen Diabetes hervorrufen konnte, war man um einen bedeutenden Schritt weiter gekommen. Man hatte jetzt ein Organ, das bei der Entstehung der Zuckerharnruhr eine große Rolle spielt. Es handelt sich dabei um eine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse, speziell der Langerhans'schen Inseln, die normalerweise das Inkret „Insulin" produzieren und es dem Körper regelmäßig zuführen. Das Insulin verhindert die Ausscheidung des Zuckers aus dem Körper, was durch Einverleiben dieses Stoffes bei Zuckerkranken nachgewiesen werden konnte.

Früher hatte man auch den Nieren bei der Entstehung des Diabetes eine Rolle beigemessen. Im Laufe der Zeit aber hatte man erkannt, daß die Zuckerkrankheit auf einer Störung im Zuckerhaushalt des Körpers beruht und den Nieren nur eine untergeordnete Rolle zufällt. Da der Diabetes durch eine Hyperglykämie gekennzeichnet ist, so ist es Aufgabe der Nieren den überschüssigen Zucker aus dem Blute zu entfernen.

Als aber **v. Mering** die bedeutsame Entdeckung des Phlorizindiabetes machte, wendete man den Nieren wieder eine größere Aufmerksamkeit zu. So war es vor allem **G. Klemperer**[1]), der aus klinischen Gesichtspunkten heraus an die Möglichkeit eines renalen Momentes bei der Entstehung des Diabetes dachte, wobei er annahm, daß die Glykosurie von einer vorhergegangenen Nierenerkrankung ausgegangen sei. Obwohl **Klemperers** Anschauungen heftig bekämpft wurden, so war es aber ihm doch zu verdanken, daß er zum ersten Mal die Aufmerksamkeit auf Fälle von Diabetes richtete, die von dem gewöhnlichen Schema Glykosurie als Folge von Hyperglykämie abwichen.

Im Vordergrund der nun einsetzenden Erörterungen standen zwei Gesichtspunkte, die bei dem Zustandekommen eines Nierendiabetes von größter Wichtigkeit zu sein schienen. Einmal drehte es sich um die Frage, ob die Niere im Stande ist, aktiv dem Blut den Zucker zu entziehen, oder ob die Niere passiv infolge einer Schädigung des Parenchyms dem Übertritt von Zucker in den Harn nicht wie bei normalen Verhältnissen Widerstand entgegensetzt und für ihn leichter durchgängig ist.

Für die erste Annahme sprach der Phlorizindiabetes. Phlorizin ist ein Glykosid, das beim Kochen in Phloretinsäure und Phlorose, ein der Dextrose nahestehendes Monosaccharid zerfällt. **Naunyn**[3]) und **Minkowski**[3]) nahmen nun an, daß das Phlorizin dnrch die Nieren in seine Komponenten zerlegt werde, daß die freiwerdende Phloretinsäure sich immer von neuem im Organismus mit Zucker paare, der stets wieder in der Niere gespalten würde. Man stand aber allgemein auf dem Standpunkt, daß dieser einzigdastehende Fall von Glykosurie nur auf der spezifischen Wirkung des Phlorizins auf die Nieren beruht, und daß diese Erscheinung kaum für die Pathogenese des Diabetes mellitus irgend eine Rolle spielt.

Bei der zweiten Annahme, nach welcher die Niere passiv für den Zucker durchgängig sein soll, ging man von der normalen Funktion der Niere aus, die darin besteht, den Zucker des Blutes zurückzuhalten und bei erhöhtem Blutzuckergehalt den überschüssigen Zucker auszuscheiden. Man machte die Erfahrung, daß durchaus kein Parallelismus zwischen Hyperglykämie und Glykosurie besteht. Gering erhöhte Blutzuckerwerte brauchen nicht mit geringen Zuckermengen im Harn einherzugehen und umgekehrt. Auch machte **Kausch**[3]) die Feststellung, daß bei Vögeln nach Exstirpation des Pankreas kein Zucker trotz Störung im Zuckerhaushalt im Urin auftrat, daß also die Vogelniere dem Übertritt von Zucker in den Urin Widerstand entgegensetzt. Durch diese Versuche ergab sich die Frage, ob die Nieren auch im Stande seien den Durchtritt von Zucker unter Umständen zu begünstigen, bezw. zu erleichtern. Dies glaubte **Jakoby**[2]) bewiesen zu haben. Er hatte bei Kaninchen durch Coffeinpräparate eine Glykosurie erzielt, die nach seiner Ansicht auf einer gesteigerten Sekretionstätigkeit der Nieren beruhen sollte. **Friedrich**[3]) konnte dagegen dartun, daß dies nicht der Fall sei. Er konnte vielmehr nachweisen, daß der Glykosurie eine Hyperklykämie vorausging, die

durch toxische Schädigung der Leber durch Coffein zu Stande gekommen war.

Obwohl nun diese toxogene Art von „Nierendiabetes“ widerlegt war, so hielt **P. Richter**[3]) die Möglichkeit eines renalen Diabetes doch nicht für ausgeschlossen. Er ging von dem Gedanken aus, daß, wenn die normale Niere den Blutzucker zurückhält, und bei nur geringer Steigerung desselben ihn durchläßt, die pathologisch affizierte Niere dieses Durchtreten erst recht begünstigen müsse. Zu diesem Zweck prüfte er die Glykosurie, die einer Schädigung der Niere durch Gifte wie Sublimat, Oxalsäure usw. nachfolgt. Bei diesen Versuchen konnte zwar einwandfrei eine Affektion der Niere und eine darauf scheinbar beruhende Glykosurie festgestellt werden, was für einen renalen Diabetes gesprochen hätte, aber bei näherer Untersuchung stellte sich doch heraus, daß auch hier eine Leberschädigung, speziell das Verschwinden von Glykogen aus der Leber mit folgender Hyperglykämie die eigentliche Ursache der Glykosurie war.

Naunyn[3]) hatte sich auch eingehend mit der Frage über das Vorkommen eines Nierendiabetes auf Grund einer Nierenschädigung beschäftigt. Er führt drei Fälle von Nierenblutungen mit Glykosurie an, die er aber nicht für eindeutig hielt, da es sich um Nierensteine handelte und hierbei die Beziehungen der Gicht zum Diabetes eine Rolle spielen.

Er fand ferner, daß Nierenerkrankungen und Glykosurie unter Umständen in einem antagonistischen Verhältnisse zueinander stehen, da bei einer Nierensklerose die Glykosurie der Diabetiker häufig verschwindet. Daß dabei die Nierenschädigung von ausschlaggebender Bedeutung sei, hielt man nicht für wahrscheinlich.

Eger[4]) fand es auffällig, daß, wenn es zur normalen Funktion der Niere gehöre das Eiweiß und auch den Zucker des Blutes zurückzuhalten, bei einer Erkrankung der Niere lediglich Eiweiß und nicht auch gleichzeitig Zucker ausgeschieden wird. Er stellte deshalb für das Vorkommen eines Nierendiabetes die Forderung auf, daß bei einer Nierenerkrankung außer der am meisten hervortretenden Erscheinung der Albuminurie noch eine Melliturie hinzutreten müßte.

H. Lüthje[5]) hielt es für außerordentlich schwierig und auch von untergeordneter Bedeutung, die Frage zu beantworten, ob den Nieren aktiv oder passiv bei der Entstehung des renalen Diabetes eine Rolle zukäme. Vor allem müßte die Grundfrage

entschieden werden: Gibt es einen beim Menschen spontan auftretenden Diabetes, dessen Ursache in irgend einer Störung des Nierenparenchyms liegt? Er stellte folgende Forderungen auf, die für den Beweis eines renalen Diabetes unbedingt notwendig seien:

1. Fehlen von Harnzucker vor der Nierenerkrankung.
2. Erscheinen von Zucker im Harn bald nach Auftreten der Nierenerkrankung.
3. Unabhängigkeit der Größe der Zuckerausscheidung von der Größe der K. H. Zufuhr.
4. Verminderung des Blutzuckergehaltes.

Lüthje[5]) gab einen Fall an, bei dem obige Forderungen erfüllt waren. Es handelte sich um einen früher immer gesunden 22 jährigen Mann, der infolge einer Gonorrhoe eine aufsteigende Cystitis und Pyelonephritis bekommen hatte. Nach viertägiger Behandlung trat zum ersten Mal Zucker in nachweisbarer Menge auf, der auch bei völliger Entziehung der K. H. seinen Wert nicht änderte. Die Nephritis war inzwischen abgeklungen. Zucker bestand aber weiterhin, während der Blutzucker subnormale Werte zeigte (0,066. 0,054%). **Lüthje** glaubte daher diesen Fall als einen renalen Diabetes ansprechen zu können.

v. Noorden[7]) war es nun, der einen ganz neuen Gesichtspunkt in den Vordergrund der Betrachtung bei der Frage eines renalen Diabetes brachte. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde der Standpunkt vertreten, daß man nur von einem Nierendiabetes sprechen könne, wenn eine Erkrankung der Nieren bei der Entstehung der Glykosurie die ausschlaggebende Rolle spiele. Es zeigte sich aber, daß in solchen Fällen eher das Gegenteil der Fall war, daß bei Diabetikern meist eine Verminderung der Glykosurie auftrat, wenn irgend eine Nierenerkrankung als Komplikation hinzukam. Die Nieren sind dabei für Zucker weniger durchlässig und der Blutzuckergehalt steigt infolgedessen an, wie Fälle von **Achard**[15]) und **Lépine**[18]) gezeigt haben.

v. Noorden[6]) vertrat nun die Ansicht, daß bei der ganzen Frage des Nierendiabetes es durchaus nicht darauf ankäme, daß immer eine Nierenerkrankung dabei vorausgesetzt würde, dadurch käme man von der Frage ab und gerate in Bahnen, die nach dem bisher Erreichten nicht zum Ziele führen könnten. Er verlangte für die Diagnose eines renalen Diabetes

1. daß — ebenso wie dies vom Blutzucker bekannt — die Glykosurie in weitem Umfange von der Größe der K.H. Zufuhr unabhängig ist.
2. daß der Blutzucker mindestens nicht erhöht, eher sogar, wie beim Phlorizindiabetes infolge des Zuckerabflusses aus den Nieren vermindert ist.

Den ersten Punkt hielt **v. Noorden** nicht für völlig beweiskräftig, denn er hatte auch bei Diabetikern die Erfahrung gemacht, daß sie selbst bei strengster Diät starke Glykosurie darboten, bei Zufuhr von großen Mengen Hafer aber ihre Glykosurie verloren. Dieses auffällige Verhalten war nach seiner Ansicht bei beginnenden Fällen von Diabetes meist die Regel. Dieselbe Unabhängigkeit von der Kohlehydratzufuhr beobachtete er auch bei Glykosurien, die beim zirkulären Irresein, Akromegalie und Hirntumoren zu Stande kamen. Später allerdings, wenn der Diabetes sich zu einer schweren Form entwickelt hatte, zeigte die Glykosurie enge Abhängigkeit von der Zuckeraufnahme.

Den zweiten Punkt, daß der Blutzucker mindestens nicht erhöht ist, hielt er für viel wichtiger, In der Literatur waren zwar Fälle beschrieben worden, wo ein Mißverhältnis zwischen der Ausscheidung des Harnzuckers und Höhe des Blutzuckers besteht, so z. B. von **G. Klemperer**[1]) wo 0,35% Harnzucker einem Blutzuckergehalt von 0,18% gegenüberstand. Diesen Wert hielt aber v. Noorden für über die Norm erhöht. Bei einem Fall von **Kolisch**[6]) und **Buber**[6]) fand er das Mißverhältnis von 0,14% Blutzucker zu 5% Harnzucker nicht so auffällig, da dies oft bei beginnendem Diabetes mellitus die Regel darstellte. Aber auch in dem letzten angeführten Fall ist der Blutzucker höher als die Norm. Die Beweiskraft des bisher in der Literatur bekannten Materials litt nach seiner Ansicht vor allem an dem Umstand, daß die Methoden der Blutzuckerbestimmung noch nicht exakt genug seien und Fehlerquellen in der Technik eher einer Verminderung als Erhöhung zu Gute kämen, was doch für die Existens eines renalen Diabetes von größter Wichtigkeit sei. Auch sei das Material bis jetzt noch so spärlich, daß man richtige Beweise für das Vorkommen eines Nierendiabetes nicht bringen könnte, obwohl er an und für sich die Möglichkeit eines solchen nicht in Abrede stellen wollte. Auch hielt er es für unumgänglich notwendig, daß man derartige Fälle nicht nur Wochen und Monate, sondern für die ganze Dauer der Erkrankung beobachten müßte, weil die

Erfahrung gelehrt habe, daß Fälle mit auffällig niedrigem Blutzucker im Laufe der Zeit doch zu typischem Diabetes mellitus umschlagen. Er faßte seine Anschauungen über die Frage des Nierendiabetes in folgende Sätze zusammen:

1. Es gibt Erkrankungen der Niere, die den Durchtritt von Zucker erschweren, wie z. B. die Nierenklerose.
2. Es gibt einen experimentellen, auf abnormer Durchlässigkeit der Nieren beruhenden Diabetes. Hierhin gehört sicher der Phlorizindiabetes, vielleicht auch einige toxogene Glykosurien.
3. Die Existens eines renalen Diabetes als selbständige Krankheit ist nicht erwiesen.

M. Bönninger[7]) vertrat den gleichen Standpunkt wie **v. Noorden.** Er sah auch eine Schwierigkeit in den Methoden der Blutzuckerbestimmung. Nach seiner Meinung ist man sich noch nicht klar über die Norm des Blutzuckers, ebensowenig über die Grenze der Zuckerdichte der Niere, d. h. bis zu welcher Grenze bei normalen Verhältnissen der Zuckergehalt des Blutes ansteigen kann, ohne daß Zucker ausgeschieden wird. Er nahm an, daß diese Größe eine variable sei und nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben schwanken könne. Daher hielt er es nicht für unwahrscheinlich, daß es einen renalen Diabetes gibt. Daß Schwankungen nach oben vorkommen, zeigen Fälle von Diabetes kurz vor dem Tode, wo er die erhöhte Zuckerdichte der Niere für die Ursache hält.

Man kann sich der Ansicht Bönnigers nicht so ohne weiteres anschließen, denn kurz vor dem Tode leidet bei dem Diabetiker beispielsweise die Durchblutung der Niere, so daß weniger Harn abgesondert wird. Das Umgekehrte kommt allerdings viel seltener vor. Einen solchen Fall konnte er selbst beobachten. Bei einem Potator trat nach einem Delirium Zucker im Urin auf, dessen Menge keine Abhängigkeit von der K. H. Zufuhr zeigte. Diesen Patienten hatte er $^3/_4$ Jahr in Beobachtung, ohne daß der Befund sich in irgend einer Weise geändert hätte. Der Blutzucker hielt sich dabei in niedrigen z. T. auch subnormalen Grenzen (0,097 %; 0,064 %).

Klinische Fälle, welche als Diabetes renalis angesprochen wurden, sind in der folgenden Zeit von **Siebke**[8]), **Lépine**[18]) und **Salomon**[9]) angeführt worden. Diese Veröffentlichungen verfügen aber über zu wenige oder unzulängliche Blutzuckerbestimmungen,

oder es trat später ein stark erhöhter Blutzuckergehalt auf. Andere Fälle, so von **Langen**[10]), **Frank**[11]), **Weiland**[17]), **Galambos**[12]) und **Lauritzen**[13]) standen in zu kurzer klinischer Behandlung, als daß man das Anfangsstadium eines Pankreasdiabetes, bei dem ja lange Zeit niedriger Blutzuckergehalt und Unabhängigkeit von der Kohlehydratzufuhr bestehen kann, ausschließen könnte.

Für die bisher veröffentlichten Fälle von renalem Diabetes wurde von **Salomon**[9]) der Name Diabetes innocens vorgeschlagen, eine Bezeichnung, die dann **Rosenfeld**[14]) aus philologischen Bedenken in Diabetes innocuus umgeändert wissen wollte. **Umber**[24]) und **Rosenberg**[24]) ziehen die Bezeichnung Glykosurie innocens oder harmlose Glykosurie vor, da es sich weder um einen Diabetes handele, noch in den Nieren die primäre und wesentliche Ursache der Zuckerausscheidung zu suchen sei.

Porges[15]), **Strisower**[15]) und **Mann**[16]) deuteten auch Fälle von Schwangerschaftsglykosurien als renale Glykosurien. **Salomon**[20]) grenzt jedoch die Schwangerschaftsglykosurie vom normalen Diabetes ab, indem er für allein maßgebend für den renalen Diabetes das Ausbleiben der Hyperglykämie nach Kohlehydratbelastung anführt. Dies sei bei der Schwangerschaftsglykosurie oft nicht der Fall.

Nach **Umber**[25]) und **Rosenberg**[25]) sind als charakteristische Kennzeichen einer Glykosuria innocens zu nennen:

1. Normaler oder subnormaler Blutzucker,
2. dauernd bestehende Glykosurie, von wenigen Gramm, die in Stärke weitgehend unabhängig ist von dem Kohlehydratgehalt der Nahrung,
3. Fehlen aller diabetischen Beschwerden,
4. nach Zuckerbelastung eine geringe und kurzdauernde Hyperglykämie, wie sie sich beim Stoffwechselgesunden findet, aber im Gegensatz zu diesem, eine Glykosurie,
5. häufig familiäres und hereditäres Auftreten der Anomalie.

Auf die letzte Erscheinung hatten auch schon **Bönninger**[7]) und **Salomon**[9]) aufmerksam gemacht.

Umber[25]) und **Rosenberg**[25]) gaben drei Methoden an, die die Differentialdiagnose zwischen harmloser Glykosurie und Diabetes mellitus entscheiden sollten.

Die erste Methode besteht in der Beobachtung der alimentären Blutzuckerkurve. Bei Stoffwechselgesunden darf nach oraler Zufuhr von 100 g Glykose der Maximalblutzuckerwert nicht mehr

als 100% des Nüchternwertes betragen; dieses Maximum soll nach $^1/_2$ Stunde spätestens nach 1 Stunde erreicht sein. Nach 2 Stunden muß die Kurve zum Nüchternwert wieder zurückgekehrt sein, oder darf denselben nur um höchstens 2—3 cg% überschreiten.

Weitere Erfahrungen an größerem Material veranlaßten **Umber**[25]) und **Rosenberg**[25]) den Wert dieser Methode dahingehend einzuschränken, daß normaler Ablauf für, leicht pathologischer nicht unbedingt gegen eine Glykosuria innocens spricht. Als weitere Einschränkung führen aber die genannten Autoren noch an, daß **Niemeyer**[23]) bei mehreren Fällen von ganz leichtem Diabetes ebenfalls eine normale Blutzuckerkurve beobachtet hat und daher die Ansicht äußert, daß auch ein normaler Ablauf der alimentären Hyperglykämiekurve einen echten Diabetes nicht mit Sicherheit ausschließt.

Als zweite differentialdiagnostische Methode ist der Ablauf der Blutzuckerkurve nach intravenöser Glykoseinjektion zu erwähnen. Es werden 15 g Glykose in 40 aqua dest. gelöst injiziert. Beim Normalen, ebenso beim Vorliegen einer Glykosurie innocens ist der Nüchternblutzuckerwert nach 75—80 Minuten wieder erreicht, während Diabetiker noch nach 75 und 100 Minuten eine Erhöhung gegenüber dem Nüchterniveau aufweisen.

Nach den Erfahrungen von **Umber**[25]) und **Rosenberg**[25]) scheint der intravenösen Methode ein größerer differentialdiagnostischer Wert zugesprochen werden zu müssen, wenn auch beide Autoren dringend raten auch die intravenöse Methode nur im Rahmen aller anderen Methoden kritisch zu verwerten.

Als dritte Methode ist der Einfluß des Insulins auf den Harnzucker zu nennen. **Umber**[25]) und **Rosenberg**[25]) erwähnen vier Fälle bei denen Insulindosen, welche beim echten Diabetes genügt hätten, den Harnzucker zum Verschwinden zu bringen, bei Glykosuria innocens unwirksam oder fast unwirksam waren.

Auch dieser Methode kommt nur ein relativer Wert zu, denn wir besitzen gegenwärtig noch zu wenig Erfahrung über die Ursache, warum sich einzelne Fälle von Glykosurie gegen Insulin refraktär verhalten.

Eine vierte Methode wurde von **Radoslaw**[26]) angegeben. Sie beruht auf der Beobachtung der Blutzuckerkurve nach Insulininjektionen. Radoslaw hat die Insulinwirkung in der Weise studiert, daß bei 30 diabetischen und nicht diabetischen Individuen regelmäßig früh nüchtern 20 Einheiten Insulin injiziert und die

Blutzuckerkurve durch 6, oft auch durch 9 Stunden im nüchternen Zustande verfolgt wurde. Bei Nichtdiabetischen verläuft die Blutzuckerkurve ziemlich flach, erreicht in der zweiten und dritten Stunde ihren Tiefpunkt und ist nach der 6. Stunde meist wieder zur Norm zurückgekehrt. Auch in Fällen, von Nieren-Glykosurie zeigt die Kurve denselben Verlauf. Bei Diabetikern ist die Wirkung eine viel intensivere und ist annähernd der Höhe des Ausgangsblutzuckerwertes proportional. Auch wenn der Ausgangswert 300 und mehr mg % betragen hat, wird in der 2. und 3. Stunde ein Tiefpunkt erreicht, der dem des Nichtdiabetikers nicht wesentlich nachsteht, nach 6 Stunden ist die Kurve immer noch sehr tief und auch nach 9 Stunden ist der Ausgangswert noch nicht erreicht. Die Blutzuckerkurve bei normaler und harmloser Glykosurie ist also eine wesentlich andere, als die des Diabetes.

Umber[25]) und **Rosenberg**[25]) weisen darauf hin, daß diese Methoden nicht absolut sicher sind. Sie betonen, daß in der Mehrzahl der in Frage stehenden Fälle die Gesamtheit aller Untersuchungsmethoden wohl für den Augenblick einen echten Diabetes ausschließen läßt, aber daß es doch Fälle gibt, die gewissermaßen einen Übergang zwischen Glykosurie und Diabetes darstellen, und daß in solchen einzig und allein der Verlauf der Erkrankung entscheidet. Sie sind der Ansicht, daß Fälle von Glykosuria innocens nicht einheitlicher Pathogenese sind. Auf Grund ihrer Insulinversuche stehen sie auf dem Standpunkt, daß die reinen Fälle von Glykosuria innocens extrainsuläre Glykosurien sind. Im Gegensatz zum echten Diabetes beruhen sie nicht auf einer Minderleistung des Pankreas, sondern vielleicht auf einer gesteigerten extrainsulären Glykopoese.

Tannhäuser[27]) veröffentlichte 7 Fälle von Glykosurie mit normalem Blutzuckergehalt. Er ist der Ansicht, daß nach dem bisherigen Stand der Veröffentlichung es wohl einen renalen Diabetes beim Menchen geben kann, daß aber der Beweis dafür, daß die Störung wirklich und ausschließlich in den Nieren ihren Sitz hat, oft schwer zu führen ist. Auch bei seinen angeführten Fällen kann er diesen Beweis nicht liefern.

Außerdem teilt er einen Fall von chronischer Nephrose mit, bei dem eine Glykosurie bestand. Ähnliche Fälle haben auch **Umber**[30]) und **Lewis**[29]) beschrieben. Er erklärt die Glykosurie damit, daß bei bestimmten Veränderungen der Nierenepithelien,

wie sie speziell bei Nephrosen vorhanden sind, eine erhöhte Durchlässigkeit für Zucker besteht.

Hecht[20]) veröffentlicht 2 Fälle von renalem Diabetes, bei denen außer der Zuckerausscheidung kein Anhaltspunkt für eine Nierenstörung gegeben war. Die Glykosurie war sowohl bei Insulin- und K. H.-Zufuhr, als auch K. H.-Entzug nicht zu beeinflussen. Eine interessante Beobachtung machte er bei einem dieser Fälle. Als er die Blutzuckerbelastungskurve nach peroraler Traubenzuckerzufuhr von 50 g prüfte, zeigte sich, nach dem ersten noch ein zweiter Anstieg, der offensichtlich psychogen hervorgerufen wurde. Bei Einhalten von genauen Diätvorschriften verschlechterte sich der Allgemeinzustand dieser Patienten wesentlich, während sie sich bei beliebiger Kost sehr wohl fühlten.

Frank[21]) hatte für echte Fälle von renalem Diabetes jede Diätvorschrift abgelehnt, da weder eine Steigerung der Toleranz, noch eine Herabsetzung der Hyperglykämie in Frage käme. **Hecht** schließt sich dieser Ansicht an. Bei Fällen von Glykosurie, die sich einwandfrei und sicher als nicht pankreatogen erwiesen haben, dürften diätetische Beschränkungen nicht angeraten werden.

An der hiesigen Klinik kam 1923 eine Patientin zur Aufnahme, die anfänglich die typischen Symptome eines renalen Diabetes bot. Vor allem der krasse Gegensatz zwischen (vermindertem) Blutzuckergehalt (0,085) und Harnzucker (5,9), die geringe Abhängigkeit von der K. H.-Zufuhr und das relativ gute Allgemeinbefinden ließen an diese Diagnose denken. Im Laufe der Behandlung und Beobachtung aber, nach ¾ Jahren, stieg der Blutzucker auf einmal an, es trat Koma diabetikum auf, was jetzt keinen Zweifel mehr aufkommen ließ, daß es sich tatsächlich um einen Diabetes mellitus handelte.

Da dieser Fall durch seinen wechselvollen Verlauf interessante Einzelheiten bietet, sei es mir gestattet näher darauf einzugehen.

Die 22 jährige Patientin stammt aus einer gesunden Familie, in der keine Zuckerkrankheit vorgekommen ist. Außer Masern in der Kindheit hatte sie mit 19 Jahren eine Grippe, an der sie 4 Wochen erkrankt war. Sonst ist sie nie ernstlich krank gewesen.

Im Sommer 1921 bemerkte Patientin eine zunehmende Müdigkeit und Mattigkeit. Nachdem auf Behandlung durch ihren Hausarzt keine Besserung eintrat, suchte sie ein Krankenhaus auf, wo 6 Zucker im Urin festgestellt worden sein sollen. Außer

der Müdigkeit fühlte sich Patientin ganz wohl. Nach 3 wöchentlicher Diätbehandlung wurde Patientin bei völligem Wohlbefinden ohne Zucker wieder entlassen.

Im Frühjahr 1923 traten die alten Beschwerden wieder auf und sie kam deshalb in die hiesige Klinik.

Das 22 jährige Mädchen ist von zierlichem Körperbau, blasser Gesichtsfarbe und mäßig durchbluteten Schleimhäuten. Die inneren Organe sind ohne krankhaften Befund. Im 24 Stunden-Urin fand sich 5,9 % Zucker, bei einer Urinmenge von 300 ccm. Das spezifische Gewicht betrug 1045. Die Reaktion war sauer, Aceton schwach positiv. Der Blutzucker zeigte einen Wert von 0,085 %.

Die Patientin wurde darauf mit Diät behandelt. Nach Absetzen der K. H. und Einschieben von Hunger- und Hafertagen stieg die Urinmenge an, der Harnzucker schwankte bis zu 3 %. Der Blutzuckergehalt zeigte bei Messungen in 8 tägigen Abständen niedrige Werte: 0,089 %, 0,093 %, 0,085 % und 0,089 %.

Nach 8 wöchentlicher Behandlung fühlte sich Patientin wieder wohl und arbeitsfähig und wurde dann mit Spuren von Zucker im Harn mit Diätvorschriften nach Hause entlassen.

In den ersten 4 Wochen nach der Entlassung hat sich die Patientin sehr wohl gefühlt. Auch als sie dann die Diätvorschriften nicht mehr beachtete und Kartoffeln, Brot und Gemüse aß, trat keine Veränderung in ihrem Wohlbefinden auf. Der Appetit war gut, sie hatte weder vermehrten Harndrang noch besonderen Durst.

Gegen Ende Dezember 1923 traten bei der Periode Schmerzen im Rücken und in der linken Nierengegend auf, die bis zum Halse ausstrahlten. Während sie in der Zwischenzeit völlig beschwerdefrei war, traten bei der nächsten Periode erneut Schmerzen auf, die aber bedeutend stärker waren. Seit dieser Zeit war Patientin ans Bett gefesselt, sie hatte starke Kopfschmerzen und Herzklopfen, fühlte sich matt und elend. Der Harndrang war vermehrt, der Durst dagegen nicht gesteigert.

Im Februar 1924 suchte sie erneut die Klinik auf.

Bei der 2. Aufnahme fand sich bei einer 24 stündigen Urinmenge von 700 ccm ein Zuckergehalt im Harn von 4 %, ferner Aceton und Acetessigsäure.

Sie wurde wieder mit Diät behandelt. Die Zuckermenge im Urin ging auf 0,2 % zurück, während die Acetonmenge anstieg. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich dabei erheblich. Es trat ein typisches Koma diabetikum auf mit tiefer Atmung. Der

Blutzuckergehalt war über die Norm erhöht und erreichte einen Wert von 0,189 %. Die Patientin bot also jetzt zum ersten Mal das Bild eines Diabetes mellitus.

Nach sofortiger Zufuhr von Kohlehydraten und Insulin besserte sich in den nächsten Tagen der Zustand wesentlich. Die Patientin wurde wieder frisch und lebhaft. Der Harnzucker betrug bei einer 24 stündigen Urinmenge von 2300 ccm 2,3 %. Nach Fortsetzung der Insulinkur blieb der Harnzucker auf dieser Höhe stehen, während der Blutzucker nach gemischter Kost allmählich sank. 0,113 %, 0,125 %. Es wurde nun eine Eiweißkur nach Allen-Joslin begonnen, die von guter Wirkung war. Es fanden sich nur noch Spuren von Zucker im Urin und der Blutzuckergehalt war wieder auf 0,092 % gesunken. Im April 1924 wurde die Patientin bei sehr gutem Allgemeinbefinden mit Diätvorschriften nach Hause entlassen.

Anfang August 1924 kam die Patientin zum 3. Male zur Aufnahme, da erneut Schmerzen im Rücken auftraten. Sie bot jetzt wieder, wie bei der ersten Aufnahme die Symptome eines renalen Diabetes. Es fanden sich 6,1 % Harnzucker bei einer 24 stündigen Harnmenge von 1000 ccm und der Blutzucker betrug nur 0,09 %. Nach 4 wöchentlicher Behandlung mit Diät und Insulin wurde sie bei einem Harnzuckergehalt von 2,5 % wieder entlassen.

Im Januar 1925 kam die Patientin zum vierten Male zur Aufnahme, da wieder Schmerzen im Rücken und auch in der Magengegend auftraten. Es fand sich diesmal 2,6 % Zucker, kein Aceton, keine Acetessigsäure. Der Blutzuckergehalt betrug 0,09 %.

Nach einigen Tagen stieg trotz Diätkur der Blutzucker auf 0,13 %, auch trat Aceton im Urin auf. Es wurde eine Insulinkur eingeleitet, die aber wegen hypoglykämischer Erscheinungen wie Doppelsehen, Schwindel und Zittern einige Tage unterbrochen werden mußte. Bei vorsichtiger Dosierung blieb aber dann Insulin ohne Nebenerscheinungen. Im Februar 1925 konnte die Patientin bei gutem Wohlbefinden die Klinik wieder verlassen und hat sie seit dieser Zeit nicht mehr aufgesucht.

Wir haben also hier einen Fall vor uns, der abwechselnd einmal das Bild eines renalen Diabetes bot, dann aber scheinbar zu einem Diabetes mellitus umschlug.

Bei der ersten Aufnahme ließ der krasse Gegensatz zwischen Blut- und Harnzucker und die relativ geringen Allgemeinbeschwerden den Verdacht aufkommen, daß es sich hier wohl um

einen Fall von Glykosurie handelt, deren Ursache in den Nieren gelegen zu sein schien.

Bei der zweiten Aufnahme dagegen hatte sich das Bild wesentlich geändert. Der Blutzucker war bedeutend erhöht und es trat bei steigender Acetonmenge ein Koma diabetikum auf. Es handelte sich also diesmal um einen typischen Diabetes mellitus.

Bei der dritten und vierten Aufnahme wiederholte sich das Spiel von neuem.

v. Noorden hat nun, wie auch dieser Fall wieder zeigt mit vollem Recht betont, daß man nicht ohne weiteres von einer renalen Form des Diabetes sprechen könne, wenn der Blutzucker normal, oder sogar, wie in unserem Fall, vermindert ist. Er hat besonders darauf hingewiesen, daß diese Erscheinung bei leichten, beginnenden Fällen von Diabetes keine Seltenheit ist. In richtiger Erkenntnis hat er auch deshalb die wichtige Forderung aufgestellt, daß nur dann eine Beweiskraft für einen renalen Diabetes vorliegt, wenn die Erkrankung in ihrem ganzen Verlauf über Jahre beobachtet wurde. Diese Forderung ist tatsächlich bei der Klärung der Frage eines renalen Diabetes von größter Bedeutung.

Hätte man z. B. unseren Fall nach der ersten Aufnahme aus den Augen verloren, so hätte man nicht ohne Grund leicht annehmen können, daß tatsächlich eine renale Form von Diabetes vorgelegen hat. Man hätte schwer das Gegenteil beweisen können. Als aber nach weiterer Beobachtung der Blutzuckergehalt angestiegen war, konnte man jetzt erst den Verdacht auf einen Nierendiabetes fallen lassen. Es war kein Zweifel mehr, daß es sich in Wirklichkeit um einen typischen Diabetes mellitus handelte, der sich durch seinen atypischen Verlauf im Beginne der Erkrankung auszeichnete.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. Voit für Überlassung des Themas und für die Durchsicht der Arbeit, sowie Herrn Professor Dr. Woenckhaus für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank abzustatten.

Lebenslauf.

Am 21. November 1903 wurde ich als Sohn des Kriminalkommissars Ludwig Appel zu Zweibrücken (Pfalz) geboren. Nach Absolvierung des humanistischen Gymnasiums zu Zweibrücken im Jahre 1923 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Gießen, wo ich 1925 das Vorexamen ablegte. Von den klinischen Semestern verbrachte ich die ersten zwei an der Universität München, die drei letzten wieder an der Universität Gießen, wo ich am 23. Mai 1928 die ärztliche Prüfung bestand.

Literatur.

1. G. Klemperer: 1) B. K. W. 1892, Nr. 49,; 1896. Nr. 25.
   2) Verh. d. Kong. f. inn. Med. 1896.
2. Jakoby: Arch. f. experm. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. 1895.
3. Richter: D. M. W. 1899. Nr. 51.
4. Eger: D. M. W. 1899. Nr. 51.
5. Lüthje: M. M. W. 1901. Nr. 38.
6. v. Noorden: Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels II. Bd. 1907.
7. Bönninger: D. M. W. 1908. Nr. 18.
8. Siebke: D. M. W. 1910. Nr. 22.
9. Salomon: 1) D. M. W. 1914. Nr. 5.
   2) W. K. W. 1919. Nr. 35.
10. Langen: B. K. W. 1914. Nr. 45.
11. Frank: Therapie der Gegenwart 1914. Nr. 43.
12. Galambos: D. M. W. 1914. Nr. 26.
13. Lauritzen: Therapie der Gegenwart 1915.
14. Rosenfeld: B. K. W. 1916. Nr. 45.
15. Porges u. Strisower: Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 78.
16. Mann: Zeitschr. f. kl. Med. Nr. 78.
17. Tachau: Deutsches Arch. f. kl. Med. 104, 109.
18. Weiland: Deutsches Arch. f. kl. Med. 102.
19. Lépine: Berl. K. W. 1905. Nr. 24.; 1914. Nr. 8.
20. Salomon: M. M. W. 1921. Nr. 13.
21. Frank: Therapie der Gegenwart 1921.
22. Rosenberg: Kl. Wochenschrift 1923. Nr. 8.
23. Niemeyer: Ztschr. f. kl. Med. 1924. Nr. 98.
24. Kraus-Brugsch: Handb. d. inn. Med. 1926.
25. Umber und Rosenberg: Zeitschr. f. kl. Med. 1924. Bd. 100.
26. Radoslaw: Verh. d. D. Ges. f. inn. Med. 1924.
27. Tannhäuser: Zeitschr. f. kl. Med. 1927. Bd. 105.
28. Hecht: Med. Klinik 1928. Nr. 41.
29. Lewis: zitiert nach Tannhäuser, Ztschr. f. kl. Med. 1927. Bd. 105.
30. Umber: Lehrbuch.